

0

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

19/700434
PCT/EP 99/03554

ETU

EP 99/3554

REC'D 17 SEP 1999

WIPO PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



Bescheinigung

Die Novosis Pharma AG in München/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Biphasische Transdermalsysteme"

am 25. September 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht und erklärt, daß sie dafür die Innere Priorität der Anmeldung in der Bundesrepublik Deutschland vom 22. Mai 1998, Aktenzeichen 198 23 027.3, in Anspruch nimmt.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole A 61 L und A 61 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 29. Juli 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Seiler

Aktenzeichen: 198 44 079.0



A 9161
08.90
11/98

EDV 4

M 02 09 9



Neue deutsche Patentanmeldung
Novosis Pharma AG

Biphasische Transdermalsysteme

Die vorliegende Erfindung betrifft biphasische Transdermalsysteme mit zeitgesteuerter Freisetzungsscharakteristik. Die erfindungsgemäßen Transdermalsysteme können, einmal auf die Haut aufgebracht, ihren Wirkstoff in zwei Stufen mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten abgeben. Dadurch können dem Organismus, anders als bei Systemen des Stands der Technik, zu unterschiedlichen Zeiten während des Applikationsintervalls unterschiedliche Wirkstoffmengen verabreicht werden.

Die transdermale Gabe von Medikamenten mittels transdermalen therapeutischen Systeme („Pflaster“) ist heute Stand der medizinischen Anwendungen. Es werden erfolgreich solche Wirkstoffe mit Pflastern verabreicht, bei denen für die Wirksamkeit des Arzneimittels ein gleichförmiger Blutspiegelverlauf erwünscht ist. Zu dieser Kategorie gehören Wirkstoffe wie Estradiol, Clonidin, Fentanyl, Scopolamin, Flurbiprofen, Diclofenac etc. Die pharmakologische Wirkung dieser Wirkstoffe bleibt auch dann erhalten, wenn sie über längere Zeit, z.B. einige Tage, verabreicht werden. Diese Wirkstoffe können auf einfache Art

M 02-09-99

2

und Weise in sog. Matrix-Pflaster eingebettet werden, die dem Fachmann hinreichend bekannt sind: Matrix-Pflaster zeichnen sich vor anderen Pflastersystemen durch eine rein diffusionsgesteuerte Wirkstofffreisetzung aus, die nach der von Higuchi aufgestellten Diffusionsgleichung, 2. Wurzelgesetz (Gl. 1), beschrieben werden kann.

$$dQ_t = \frac{1}{2} k_1 A t^{-\frac{1}{2}}$$

(Gl. 1)

Q	Arzneistoffmasse
k_1	Liberationskonstante
A	Fläche
t	Zeit

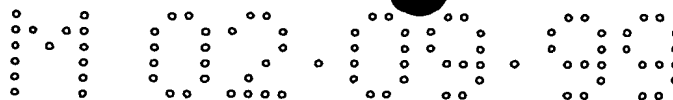
Für homogene Matrices ist k_1 entsprechend Gl. 2 einzusetzen

$$k_1 = \left[D c_s \left(\frac{2M_0}{V} - c_s \right) \right]^{-\frac{1}{2}}$$

Gl. 2

D	Diffusionskoeffizient in Matrix
c_s	Sättigungskonzentration Arzneistoff in Matrix
M_0	Wirkstoffmenge in Matrix, $t=0$
V	Matrixvolumen

Dieser Gleichung (1), der Grundgleichung für alle matrixkontrollierten Arzneiformen, ist zu entnehmen, daß die Wirkstoffabgabe zur Quadratwurzel der Zeit umgekehrt proportional ist, d.h. die freigesetzte Menge mit der Zeit stetig abnimmt. Für die resultierenden Blutspiegel ergibt sich hieraus prinzipiell ein stärkerer Anstieg direkt nach der Applikation und ein stetiger Abfall über den gesamten Applikationszeitraum. Ein erneuter Anstieg der Blutspiegel ist nur nach Auswechseln des Pflasters durch ein unverbrauchtes zu erreichen.



Eine komplizierter aufgebaute Variante von Transdermalsystemen ist die der Membranpflaster (z.B. DE 2 135 533, Alza Corp.). Sie sind mit dem Ziel einer zeitkonstanten Wirkstoffabgabe konstruiert worden. Die Freisetzung von Wirkstoffen wird in Gl. 3 (Permeation aus Reservoir durch Membranen) beschrieben.

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{K_{m/r} K_{a/m} D_a q}{K_{m/r} D_m h_a + K_{a/m} D_a h_m}$$

Gl. 3

dQ/dt	Liberationsgeschwindigkeit
$K_{m/r}$	Verteilungskoeffizient Membran/Reservoir
$K_{a/m}$	Verteilungskoeffizient Haftschrift/Membran
D_m	Diffusionskoeffizient in Membran
D_a	Diffusionskoeffizient in Haftschrift
q	Wirkstoffmenge
h_m	Dicke der Membran
h_a	Dicke der Haftschrift

Auch nach dieser Gleichung ist die Wirkstoffabgabe stetig und bei langen Zeiten, q wird kleiner, monoton abnehmend. Im Falle des - unerwünschten - Risses der Membran kann es zu einem Dose dumping kommen, einem Freisetzungsimpuls, bei dem aber keinerlei Kontrolle über die Freisetzung ausgeübt werden kann.

Neben Wirkstoffen, die eine kontinuierliche Verabreichung während eines längeren Zeitraums ermöglichen, sind aber auch Wirkstoffe bekannt, die während der Applikationsperiode variable Blutkonzentrationen erfordern. Die bekanntesten Beispiele dafür, die auch in Transdermalsystemen angeboten werden, sind Nitroglycerin, Nicotin und Testosteron. Nitroglycerin führt bei kontinuierlicher Zufuhr nach einigen Stunden zu einem

M 02.09.99

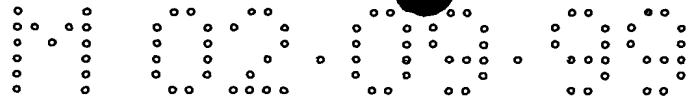
4

durch Toleranzentwicklung eintretenden Wirksamkeitsverlust. Während der ersten Jahre der Vermarktung der Produkte trug man diesem Umstand nicht genügend Rechnung, so daß diese Art der Therapie mit Nitroglycerin in Fachkreisen nur eine geringe Akzeptanz fand. Entsprechend neueren Therapieerfahrungen werden heute die Pflaster nur ca. 10 - 12 Stunden appliziert, dann zur Schaffung einer Regenerierungsphase abgenommen, so daß abends kein Schutz durch Nitrate gegeben ist. Gerade in den frühen Morgenstunden treten jedoch gehäuft Anfälle von Angina pectoris auf. Bei dieser Applikationsart ist dann kein Schutz gewährleistet, es sei denn, die Patienten applizieren die Pflaster vor dem Aufstehen.

Die auf dem Markt befindlichen Pflaster für Nitroglycerin berücksichtigen diesen tageszeitlich variierenden Wirkstoffbedarf nicht.

Die Applikation nikotinhaltiger Pflaster soll zur Raucherentwöhnung beitragen. Die stimulierende Wirkung des Nikotins entfaltet sich bei dem plötzlichen Anstieg der Nikotinkonzentration im Blut beim Rauchen einer Zigarette o.ä. Die im Handel befindlichen Matrix-Nikotinpflaster können aber nur einen zeitkonstanten Blutspiegel erzeugen, der nicht den individuellen Nikotinbedarf des Rauchers decken kann.

Testosteron wird dem Organismus physiologischerweise in einem circadianen Rhythmus systemisch zur Verfügung gestellt. In den Morgenstunden um ca. 8:00 Uhr ist seine Blutkonzentration am höchsten, sinkt dann gegen Mittag auf ein relatives Minimum, um nachmittags wieder leicht anzusteigen. In der Nacht sind die Blutspiegel am geringsten. In der WO A 9210231 und in der DE 195 17 145 werden transdermale Systeme beschrieben, die morgens appliziert relativ rasch zu einem Blutspiegelpeak führen, der gegen Nachmittag wieder absinkt. Der zweite Peak am



Nachmittag kann mit diesen Systemen nicht erzielt werden. Bei dem zitierten Stand der Technik handelt es sich um Reservoirsysteme, bei denen die Wirkstofffreisetzung direkt nach der Applikation beginnt. Das Wirkstoffreservoir besteht im wesentlichen aus alkoholischen Wirkstofflösungen, die durch poröse Membranen in die Haut diffundieren. Dabei steht die mit Wirkstofflösung gesättigte Membran direkt mit der Haut in Kontakt. Derartige Systeme sind schwierig herzustellen und sehr teuer.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht nun darin, ein auf Standardmaschinen herzustellendes, preiswertes Matrix-Transdermalsystem zur Verfügung zu stellen, das den Anforderungen an den zeitabhängigen Wirkstoffbedarf des Körpers gerecht wird.

Insbesondere soll es das System ermöglichen, dem menschlichen oder tierischen Körper in variabler Weise Wirkstoffe zur Verfügung zu stellen.

Erfindungsgemäß wird daher ein Transdermalsystem bereitgestellt, umfassend:

- a) eine Abdeckschicht (1),
 - b) eine auf der Abdeckschicht (1) angeordnete Haftkleberschicht (2),
 - c) eine auf der anderen Seite der Haftkleberschicht (2) angeordnete wirkstoffhaltige Polymerschicht (3), und
 - d) eine auf der anderen Seite der Polymerschicht (3) angeordnete Schutzschicht (4),
- dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Polymerschicht (3) hydrophile Polymere umfaßt.

Eine Ausführungsform des erfindungsgemäßen Transdermalsystems ist in der Figur 1 dargestellt, wobei die Bezugszeichen die folgenden Bedeutungen haben:

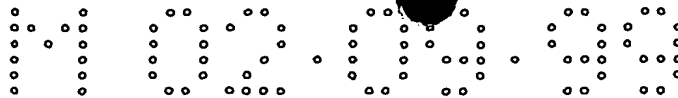
- (1) ist eine Abdeckschicht,
- (2) ist eine Haftkleberschicht
- (3) ist eine Polymerschicht
- (4) ist eine Schutzschicht
- (5) ist eine Verankerung.

Das erfindungsgemäße System weist den Vorteil auf, daß die hydrophilen Polymere der Schicht (3) durch Hautfeuchtigkeit an- oder aufgelöst werden können, wodurch es zum vollständigen Zusammenbruch der Schicht (3) kommen kann. Dadurch werden die Wirkstoffe stoßartig freigesetzt und an die Haut des Patienten abgegeben.

Durch Einstellung der Beladung, Dicke, Zusammensetzung, Porengröße, Wasserdurchlässigkeit etc. der Schicht (3) kann die Geschwindigkeit genau eingestellt werden, mit der es zu der Freisetzung des Wirkstoffs oder des Wirkstoffgemisches kommt.

Insbesondere, wenn gemäß einer bevorzugten Ausführungsform zwischen der wirkstoffhaltigen Polymerschicht (3) und der Schutzschicht (4) keine weitere Schicht angeordnet ist, die Schicht (3) bei Applikation des Pflasters also direkt auf der Haut aufgebracht wird, kommt es zu der vorstehend erwähnten stoßartigen Abgabe der Wirkstoffe an die Haut, da der Wirkstoff - ohne durch eine weitere Schicht diffundieren zu müssen - direkt an die Haut abgegeben werden kann.

Zur Fixierung des Pflasters auf der Haut kann die Haftkleberschicht (2) so dimensioniert werden, daß sie an den Rändern der Polymerschicht (3) übersteht. Dadurch kann die Schicht (2) ebenfalls unmittelbar nach dem Aufkleben auf die Haut mit der Freisetzung des (der) inkorporierten Wirkstoffe(s) beginnen, sofern sie Wirkstoffe enthält. Vorzugsweise sind die Polymere der Schicht (3) in Wasser löslich.



In einer bevorzugten Ausführungsform weist die Schicht (3) Perforationen (Löcher, Verankerungen) (5) auf, durch die die Haftkleberschicht (2) bei ihrer Aufbringung mit der Haut in Kontakt treten kann. Dadurch wird die Haftung der Polymer-schicht (3) auf der Haut verstärkt und die Schicht (2) (auch) in dem Bereich der Perforationen direkt nach dem Aufkleben auf die Haut Wirkstoff(e) freisetzen. Der Durchmesser der Perforationen kann z.B. 0,1 bis 5 mm, vorzugsweise 0,5 bis 2 mm betragen.

Enthält Schicht (2) also einen oder mehrere Wirkstoffe, so kann nach der stoßartigen Freisetzung durch Schicht (3) und nach der oder auch noch während der Freisetzung über die überstehenden Ränder und/oder die Perforationen weiter langsam Wirkstoff an die Haut abgegeben werden.

Die Abdeckschicht (1) umfaßt erfindungsgemäß an sich übliche Materialien wie ein oder mehrere wasserdampfundurchlässige(s) Material(ien), wie Polyterephthalsäureester oder Polypropylen, und/oder ein oder mehrere wasserdampfdurchlässige(s) Material(ien), wie Polyurethan, oder ein oder mehrere Gewebe oder Vliese.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Haftkleberschicht (2) eine druckempfindliche Haftkleberschicht.

Erfindungsgemäß sind der oder die Wirkstoff(e) in der Polymer-schicht (3) und/oder der Schicht (2) vorzugsweise nicht mit Wasser mischbar.

Als hydrophile Polymere kommen z.B. Gelatine oder Cellulose-ester oder -ether oder Derivate davon in Betracht.

11.02.09.99

8

Die erfindungsgemäß eingesetzten Wirkstoffe können in den jeweiligen Schichten als immobilisierte Wirkstofflösung(en) oder -dispersion(en) vorliegen.

Die Schutzschicht (4) kann eine an sich übliche, wiederablösbare Schutzschicht sein und eine silikonisierte Folie oder ein Silikonpapier umfassen.

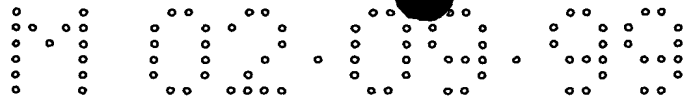
Das erfindungsgemäße Transdermalsystem kann so aufgebaut sein, daß die Schicht (2) wirkstofffrei oder wirkstoffhaltig ist, wobei die Dicke der Schicht (2) 1 bis 300 µm, vorzugsweise 3 bis 100 µm betragen kann.

Als Wirkstoffe kommen z.B. Testosteron, Nitroglycerin, Nicotin oder Gemische davon in Betracht.

Somit kann das erfindungsgemäße Transdermalsystem z.B. zur Behandlung von Testosteronmangelerscheinungen, zur Behandlung und Prophylaxe von Angina pectoris und zum Nicotinentzug eingesetzt werden.

Ein erfindungsgemäßes Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Transdermalsystems ist dadurch gekennzeichnet, daß auf eine Schutzschicht (4) eine wirkstoffhaltige, gegebenenfalls Perforationen aufweisende hydrophile Polymerschicht (3), auf die Polymerschicht (3) eine Haftkleberschicht (2) und auf die Haftkleberschicht (2) eine Abdeckschicht (1) aufgebracht wird.

Das erfindungsgemäße Transdermalsystem besteht also vorzugsweise aus einem mehrschichtigen Laminat, umfassend eine Abdeckschicht (backing, Schicht (1)), die wasserdampfundurchlässig, wie Polyterephthalsäureester oder Polypropylen, oder wasserdampfdurchlässig, wie Polyurethan,



oder ein Gewebe oder ein Vlies sein kann. Auf diese Abdeckschicht wird eine druckempfindliche Haftkleberschicht (Schicht (2)), druckempfindliche Haftkleber sind jedem Fachmann hinreichend bekannt, entweder aus Lösung, Dispersion oder lösemittel- und/oder dispersionsmittelfrei, aufgebracht. Diese Schicht kann wirkstoffhaltig oder wirkstofffrei sein, vorzugsweise ist sie wirkstoffhaltig. Auf diese Klebstoffschicht wird eine Schicht (Schicht (3)), umfassend oder bestehend aus einer Polymerschicht und einer in der Polymerschicht immobilisierten Wirkstofflösung oder -dispersion, aufgebracht. Das Polymer ist vorzugsweise ein wasserlösliches Polymer, wie Gelatine oder Celluloseester oder -ether. In das wasserlösliche Polymer (Polymerschicht (3)) wird z.B. eine nicht wassermischbare Wirkstofflösung oder -dispersion eingebracht, die das alleinige oder einen Teil des gesamten Wirkstoffreservoirs bilden kann. Es können Verankerungen durch Löcher in der Polymerschicht (3) hindurchgezogen werden, durch die die Schicht (2) hindurchdringen kann. Auf die andere Seite der Schicht (3) wird eine wiederablösbare Schutzschicht (Schicht (4)), in der Regel eine silikonisierte Folie oder ein Silikonpapier, aufgebracht, die vor der Applikation des Systems auf die Haut entfernt wird.

Zur Erläuterung der Funktionsweise des erfindungsgemäßen Systems können 2 Fälle unterschieden werden:

1. Schicht (3) ist homogen

Schicht (3) enthält den (die) Wirkstoff(e) als Lösung oder Dispersion immobilisiert in einer z.B. emulsionsartigen Matrix. Dabei ist die Matrix hydrophil bzw. in Wasser löslich, die Wirkstoffzubereitung ist z.B. nicht mit der Matrix mischbar, so daß sie sich einemulgieren läßt.

Da die Polymer-Wirkstoffschicht (Schicht (3)) aus einem oder mehreren wasserlöslichen Polymer(en) bestehen oder diese(s) umfassen kann, muß die Hautfeuchtigkeit in diese Schicht eindringen, sie an- oder auflösen, um den in ihr z.B. als Emulsionströpfchen immobilisierten Wirkstoff herausdiffundieren zu lassen. Der, z.B. auch nach Beladungsgrad der Schicht (3), mehr oder weniger schnelle Zusammenbruch der Schicht führt zum stoßartigen Freiwerden einer großen Menge des Wirkstoffs, der schnell in die Haut eindringen kann. Durch die entsprechend schnelle Resorption der Wirkstoffzubereitung durch die Haut kommt es zu einem schnellen Anstieg des Blutspiegels.

Die überstehende Schicht (2) dient dabei als alleinige Fixierung des Systems auf der Haut. Während Schicht (3) ihren Wirkstoff mit einer hohen Abgaberate an die Haut abgeben kann, da der Wirkstofffluß nicht durch diffusionshindernde Elemente begrenzt wird, kann Schicht (2) ebenfalls unmittelbar nach dem Aufkleben auf die Haut in den überstehenden Bereichen mit der Freisetzung des (der) inkorporierten Wirkstoff(s) beginnen. Die Freisetzung ist langsamer als aus Schicht (3) und kann mit den Gleichungen 1 und 2 beschrieben werden. Ein System mit dieser Freisetzungseigenschaft erzeugt Blutspiegel, die initial stark ansteigen, entsprechend der biologischen Halbwertszeit mehr oder weniger schnell wieder abfallen, um dann nach Erreichen des steady state Blutspiegels der Dosis aus Schicht (2) ein weiteres relatives Blutspiegelmaximum zu erreichen. Der zeitliche Abstand der beiden Maxima kann durch die Freisetzungsgeschwindigkeit aus der kontrollierenden Matrix der Schicht (2) definiert eingestellt werden. Nach Erschöpfen der Matrix der Schicht (2) fällt der Blutspiegel langsam wieder ab.

2. Schicht (3) ist perforiert



Bei dieser Variante reicht die wirkstoffhaltige Matrix der Schicht (2) durch die nicht klebende Polymerschicht (3) hindurch. Sie kann zur weiteren Verankerung des Systems, zusätzlich zu dem durch den Überstand der Schicht (2) gebildeten Kleberand, auf der Haut beitragen. Die Perforation ist so bemessen, daß ein sicheres Durchdringen der Klebstoffschicht (2) durch die Schicht (3) hindurch gewährleistet ist. Durch diese Variante kann bei gleichbleibender Größe des Gesamtsystems und der Schicht (3) das Verhältnis der beiden unterschiedlich freisetzenden Wirkstoffschichten in weiten Grenzen variiert werden und so an die Anforderungen des Blutspiegelverlaufes angepaßt werden.

Nach dem unter 1 beschriebenen Erschöpfen der Polymerschicht (3) kann also aus der Schicht (2) weiterer Wirkstoff nachdiffundieren und eine zweite kontinuierliche Freisetzungsperiode beginnen. Diese Ausbildung ist vorteilhaft für Wirkstoffe wie Testosteron einsetzbar, bei denen nach einem anfänglich schnellen Freisetzungsanteil ein langsamerer kontinuierlich freisetzender Dosisteil benötigt wird.

Herstellungsverfahren

Die druckempfindliche Haftschrift (Schicht (2)) wird - mit oder ohne darin gelöstem oder dispergiertem Wirkstoff - auf die Abdeckfolie (Schicht (1)) aufgetragen. Dabei kann die Schicht aus Lösung in organischen Lösemitteln wie Ethylacetat, Hexan o.a., aus Lösung oder Dispersion in wäßrigen Lösemitteln oder auch lösemittelfrei mittels Schmelzbeschichtung oder durch in situ Polymerisation aufgetragen werden. Die Stärke dieser Schicht kann 10 bis 300 µm, vorzugsweise 30 bis 100 µm betragen. Der (die) darin gegebenenfalls enthaltene(n) Wirkstoff(e) kann (können) echt gelöst oder mikrodispers vorliegen. Es sind Kombinationen mehrerer Wirkstoffe einsetzbar.

In einem separaten Arbeitsgang wird die wirkstoffhaltige Polymerschicht (Schicht (3)) hergestellt, indem z.B. eine Lösung oder Dispersion eines oder mehrerer Wirkstoffe in einem nicht- oder schwerflüchtigen Lösemittel in eine wäßrige Lösung oder Schmelze eines hydrophilen Polymers einemulgiert wird. Die Emulsion wird auf einer Intermediärfolie ausgestrichen. Beim Erstarren der Emulsion bilden sich z.B. flüssigkeitsgefüllte Poren in der Polymerschicht. Diese Schicht wird nachgetrocknet und ergibt einen Film, in dem die Wirkstofflösung/Dispersion in immobilisierten Tropfen vorliegt. Dann kann die Polymerschicht mittels Stanzung mit Löchern mit Durchmessern von 0,1 bis 5 mm, vorzugsweise 0,5 bis 2 mm versehen werden.

Danach werden aus der ggfls. gelochten Polymerschicht Scheiben etc. gestanzt, die in ihren Ausmaßen kleiner als das applikationsfertige System sind.

Diese Scheiben werden mittels einer entsprechenden Vorrichtung auf die noch nicht abgedeckte Seite der Schicht (2) aufgebracht und unter Entfernen der Intermediärfolie mit der silikonisierten Schutzfolie (4) abgedeckt. Mittels Anwendung von Druck wird die Schutzfolie (4) auf die Scheiben gepreßt, die damit mit der Klebstoffschicht (2) untrennbar verbunden werden. Im Falle der perforierten Scheiben wird der Preßdruck so hoch gewählt, daß der Kleber der Schicht (2) durch die Perforationen fließen kann. Gleichzeitig wird die silikonisierte Schutzfolie auf die zwischen den Scheiben frei liegende Klebstoffschicht (2) gepreßt und bildet so ein Laminat, das gegen äußere Einflüsse geschützt ist.

In einem nächsten Arbeitsgang werden aus dem Laminat Transdermalsysteme in der Weise ausgestanzt oder ausgeschnitten, daß um die Polymerscheiben der Schicht (3) herum ein ausreichender

M 02.09.99

13

· Rand der Schicht (2) stehenbleibt. Danach können die fertigen
· Systeme z.B. in Beutel verpackt werden.

· Die erfindungsgemäßen Transdermalsysteme können zur Behandlung
oder Prophylaxe von Angina pectoris, zum Nicotinentzug oder
bei Testosteronmangelerscheinungen, verwendet werden.

11 02.09.99

Patentansprüche

1. Transdermalsystem, umfassend:

- a) eine Abdeckschicht (1),
- b) eine auf der Abdeckschicht (1) angeordnete Haftkleberschicht (2),
- c) eine auf der anderen Seite der Haftkleberschicht (2) angeordnete wirkstoffhaltige Polymerschicht (3), und
- d) eine auf der anderen Seite der Polymerschicht (3) angeordnete Schutzschicht (4),

dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Polymerschicht (3) hydrophile und/oder wasserlösliche Polymere umfaßt.

2. Transdermalsystem nach Anspruch 1, dadurch **gekennzeichnet**, daß zwischen der wirkstoffhaltigen Polymerschicht (3) und der Schutzschicht (4) keine weitere Schicht angeordnet ist.

3. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Abdeckschicht (1) ein oder mehrere wasserdampfundurchlässige(s) Material(ien), wie Polyterephthalsäureester oder Polypropylen, oder ein oder mehrere wasserdampfdurchlässige(s) Material(ien), wie Polyurethan, oder ein oder mehrere Gewebe oder Vliese umfaßt.

4. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Haftkleberschicht (2) eine druckempfindliche Haftkleberschicht ist, die so vorliegt, daß sie sich über die Ränder der Polymerschicht (3) erstreckt.

5. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß der oder die Wirkstoff(e) in der Polymerschicht (3) nicht mit Wasser mischbar sind.

11.02.09.99

6. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß das hydrophile Polymer Gelatine oder Celluloseester oder -ether oder Derivate davon umfaßt.

7. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Polymerschicht (3) perforiert ist, so daß die Haftkleberschicht (2) durch die Polymerschicht (3) hindurch zur Fixierung des Systems auf der Haut betragen kann.

8. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Wirkstoffe in den jeweiligen Schichten als immobilisierte Wirkstofflösung(en) oder -dispersion(en) vorliegen.

9. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Schutzschicht (4) wiederablösbar ist und eine silikonisierte Folie oder Silikonpapier umfaßt.

10. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Schicht (2) wirkstofffrei oder wirkstoffhaltig ist.

11. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Dicke der Schicht (2) 1 bis 300 µm, vorzugsweise 3 bis 100 µm beträgt.

12. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß der Wirkstoff Testosteron, Nitroglycerin, Nicotin oder Gemische davon umfaßt.

13. Verfahren zur Herstellung eines Transdermalsystems nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß auf eine Schutzschicht (4) eine wirkstoffhaltige, gegebenenfalls Perforationen aufweisende Polymerschicht (3), auf die Polymer-

11³ 02.09.99

schicht (3) eine Haftschicht (2) und auf die Haftschicht (2) eine Abdeckschicht (1) aufgebracht wird.

14. Verwendung eines Transdermalsystems nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Behandlung und Prophylaxe von Angina pectoris, zum Nicotinentzug oder bei Testosteronmangelerscheinungen.

11.02.99

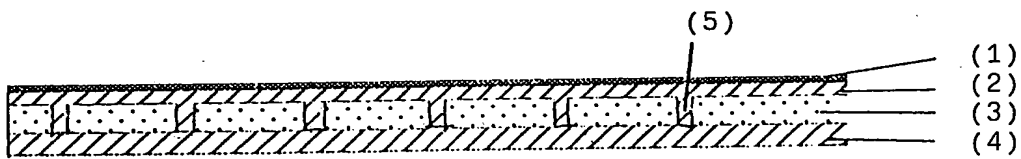
Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Transdermalsystem, umfassend:

- a) eine Abdeckschicht (1),
 - b) eine auf der Abdeckschicht (1) angeordnete Haftkleberschicht (2),
 - c) eine auf der anderen Seite der Haftkleberschicht (2) angeordnete wirkstoffhaltige Polymerschicht (3), und
 - d) eine auf der anderen Seite der Polymerschicht (3) angeordnete Schutzschicht (4),
- dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Polymerschicht (3) hydrophile und/oder wasserlösliche Polymere umfaßt.

M 02.09.99

Fig. 1



THIS PAGE BLANK (USPTO)